

PARTIE 1 (DECISION DU CONSEIL 2002/813/EC)

FORMULAIRE DE SYNTHÈSE DE LA NOTIFICATION CONCERNANT LA DISSEMINATION
D'ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS AUTRES QUE DES PLANTES SUPÉRIEURES
 CONFORMÈMENT À L'ARTICLE 11 DE LA DIRECTIVE 2001/18/EC

A. INFORMATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL**1. Caractéristiques de la notification**

- (a) **Etat membre visé par la notification** FRANCE
 (b) **Numéro de notification** ...
 (c) **Date de l'accusé de réception de la notification** ...
 (d) **Titre du projet**

Utilisation d'un vaccin vectorisé chez le chat pour l'immunisation active contre la rhinotrachéite virale du chat, la calicivirose féline, les infections causées par *Chlamydomphila felis*, la panleucopénie infectieuse féline et la leucose féline.

Seul le diluant du vaccin contient un construit OGM : vCP97.

Le principe actif virus canarypox recombiné FeLV (vCP97) est identique à celui des vaccins Purevax RCPCh FeLV, Purevax RCP FeLV et Purevax FeLV bénéficiant tous les trois d'une AMM Européenne (respectivement EU/2/04/047/001-002, EU/2/04/048/001-002 et EU/2/00/019/005-007).

- (e) **Période de dissémination proposée**

Dates prévues : d'Avril 2019 à Octobre 2019

2. Notifiant**Nom de l'institut ou de la société :**

Merial, 29 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France.

3. Caractérisation de l'OGM

- (a) **Indiquez si l'OGM est :**

Un viroïde

Un virus à ARN

Un virus à ADN

Une bactérie

Un champignon

Un animal

- un mammifère

- un insecte

- un poisson

- un autre animal précisez embranchement, classe ...

Autres (précisez règne, embranchement et classe)

(b) Identité de l'OGM (genre et espèce)

Le vaccin à tester contient un construit OGM (vCP97), un canarypoxvirus exprimant les gènes env et gag du virus de la leucose féline (FeLV de type A), déjà présent dans des vaccins commercialisés en UE.

(c) Stabilité génétique – conformément à l'Annexe III A, chapitre 11, paragraphe A, point 1 0)

La stabilité génétique de vCP97 a été démontrée par vérification d'expression après 5 et 10 passages (amplification sur cellules). Aucune modification n'a été détectée.

4. La même dissémination de l'OGM est-elle prévue ailleurs dans la Communauté (conformément aux dispositions de l'article 6, paragraphe 1) par le même notifiant ?

Oui Non

Dans l'affirmative, indiquez le(s) code(s) du (des) pays:

5. Le même OGM a-t-il fait l'objet d'une notification de la part du même notifiant en vue de sa dissémination ailleurs dans la Communauté ?

Oui Non

Dans l'affirmative:

- Etat membre visé par la notification ...
- Numéro de la notification ...

6. L'OGM a-t-il fait l'objet d'une notification de la part du même notifiant ou d'un autre notifiant en vue de sa dissémination ou de sa mise sur le marché en dehors de Communauté?

Oui Non

Dans l'affirmative:

- Etat membre visé par la notification ...
- Numéro de la notification ...

L'OGM est déjà utilisé dans plusieurs médicaments vétérinaires commercialisés dans l'Union Européenne (Purevax FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/00/019/005-007; Purevax RCP FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/04/048/001-002; et Purevax RCPCh FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/04/047/001-002).

7. Conclusions concernant les incidences potentielles sur l'environnement de la dissémination des OGM

L'OGM est déjà autorisé pour une utilisation commerciale, et est actuellement placé sur le marché dans l'Union Européenne (Purevax FeLV, autorisation de mise sur le marché No.

EU/2/00/019/005-007; Purevax RCP FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/04/048/001-002; et Purevax RCPCh FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/04/047/001-002). Les conditions d'utilisation proposées dans ce dossier sont similaires (même produit) à l'exception de la posologie.

Les facteurs principaux déterminant l'analyse de risque sont inchangés. Le vecteur canarypoxvirus est connu pour ne pas se répliquer chez les mammifères et on le trouve déjà dans de nombreux autres vaccins OGM disponibles sur le marché dans l'Union Européenne (Oncept IL-2, Purevax Rabies, Proteq flu, Proteq West Nile) et aux Etats-Unis (Recombitek). Pour ce qui est de l'OGM concerné par cette application (vCP97), des preuves expérimentales montrent qu'il ne se réplique pas *in vitro* dans les cellules de mammifères (y compris les cellules du chat), et qu'il ne diffuse pas après inoculation chez le chat. Ces deux caractéristiques notables des vecteurs canarypoxvirus sont conservées chez vCP97. Ceci garantit que l'OGM n'est pas amplifié et/ou disséminé par les animaux inoculés. Dans la mesure où son cycle reproductif est défectueux et qu'il n'infecte pas les animaux inoculés ni ne se réplique, il n'y a aucun risque de recombinaison de l'OGM avec des souches sauvages apparentées, ni d'échange de matériel génétique avec ces souches. L'OGM ne porte pas de gène de résistance aux antibiotiques.

Concernant le risque pour les utilisateurs, l'analyse de risque est absolument identique à celle des produits commerciaux déjà utilisés chez le chat. En effet, le produit est utilisé par les mêmes professionnels de la santé animale, à savoir le vétérinaire traitant. On l'administre suivant les mêmes procédures qu'actuellement autorisées pour usage commercial : injection sous-cutanée. Les vétérinaires sont familiers de ce type de procédures et les appliquent pour la vaccination du chat en routine.

Enfin, l'échelle réduite de la dissémination dans le cadre de cet essai clinique contraste avec le nombre de chats qui ont d'ores et déjà reçu un traitement comprenant vCP97, sans que soit signalé de problème d'innocuité par le système de pharmacovigilance depuis la commercialisation du produit dans l'Union Européenne (plusieurs millions de doses vendues, mise sur le marché de l'OGM en Europe depuis 2000).

En résumé, les impacts potentiels de la dissémination de cet OGM sont négligeables car :

- vCP97 n'est pas disséminé dans l'environnement par les chats traités, ne peut pas échanger de matériel génétique avec d'autres organismes,
- le vétérinaire responsable de la mise en œuvre de l'essai s'assure que l'OGM et les déchets associés sont pris en charge suivant les règles en vigueur pour les spécimens à risque biologique et déchets d'activité de soin,
- La Commission Européenne a autorisé l'exploitation commerciale de l'OGM, et il est déjà disponible sur le marché et utilisé comme un médicament vendu sur prescription. Les risques posés par l'exploitation à l'échelle commerciale de l'OGM ont déjà été évalués durant la procédure d'autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes ont estimé que ces risques étaient contrôlés de manière adéquate. Les risques posés par cet essai sont identiques, mais à plus petite échelle, et contrôlés de manière identique. Ils sont considérés comme négligeables.

B. INFORMATIONS CONCERNANT LES ORGANISMES RECEPTEURS OU LES ORGANISMES PARENTAUX DONT L'OGM EST ISSU

1. Caractérisation de l'organisme parental ou de l'organisme récepteur:

(a) Nature de l'organisme récepteur ou parental:

- viroïde
- virus à ARN
- virus à ADN
- bactérie
- champignon
- animal
- mammifère
 - insecte
 - poisson
 - autre animal (précisez embranchement, classe)
- autres (précisez)

2. Nom

- (i) **Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)** Virus
- (ii) **Genre** Avipoxvirus
- (iii) **Espèce** Canarypoxvirus
- (iv) **Sous-espèce** -
- (v) **Souche** ALVAC (autre nom utilisé : CPpp)
- (vi) **Pathovar (biotype, écotype, race, etc.)**
- (vii) **Nom usuel** souche vaccinale de KANAPOX
(vaccin vivant atténué contre la variole du canari)

3. Distribution géographique de l'organisme

(a) Indigène du pays d'où émane la notification, ou installé dans ce pays:

Oui Non Non connu

(b) Indigène d'autres pays de la Communauté européenne, ou installé dans ces pays:

- (i) **Oui**
- Dans l'affirmative, indiquez dans quel type d'écosystème on le trouve:
- Atlantique
- Méditerranéen
- Boréal
- Alpin
- Continental

Macaronesien

(ii) **Non**

(iii) **Non connu**

(c) **L'organisme est-il fréquemment utilisé dans le pays d'où émane la notification ?**

Oui **Non**

(d) **L'organisme est-il fréquemment conservé dans le pays d'où émane la notification?**

Oui **Non**

4. **Habitat naturel de l'organisme**

(a) **Si l'organisme est un micro-organisme :**

Eau

Sol, état libre

Sol, en symbiose avec le système racinaire d'un végétal

En symbiose avec les feuilles ou le système pédonculaire d'un végétal

En symbiose avec des animaux

Autres (précisez)

ALVAC est un virus capable d'infecter le canari mais il n'est pas pathogène pour cette espèce. Il est dérivé d'une souche sauvage de canarypoxvirus atténuée par de nombreux passages successifs sur cellules d'embryon de poulet. Il a été utilisé par le passé dans un vaccin commercial contre la variole du canari (KANAPOX). Les canarypoxvirus ne sont pas endémiques dans le pays où l'OGM va être disséminé et aucun signe de réémergence n'a été identifié au cours des vingt dernières années.

(b) **Si l'organisme est un animal: habitat naturel ou agroécosystème habituel :**

Sans objet

5. (a) **Techniques de détection :**

Culture sur CEP (cellules d'embryon de poulet)

(b) **Techniques d'identification :**

Culture sur CEP (cellules d'embryon de poulet) et effet cytopathique

Immunofluorescence

Polymerase Chain Reaction

6. **L'organisme récepteur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et/ou de l'environnement?**

Oui **Non**

Dans l'affirmative, précisez Groupe I

7. L'organisme récepteur (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui Non Non connu

Dans l'affirmative :

- (a) pour quels organismes ? :

Les humains

Les animaux

Les végétaux

Autres

- (b) Donnez les informations pertinentes visées à l'Annexe IIIA, chapitre II, paragraphe A), point 11 d), de la Directive 2001/18/EC : ...

8. Informations concernant la reproduction

- (a) Temps de génération dans les écosystèmes naturels:
Sans objet

- (b) Temps de génération dans l'écosystème où la dissémination sera effectuée:
Sans objet

- (c) Mode de reproduction:

Sexuée Asexuée
Sans objet

- (d) Facteurs affectant la reproduction:
Sans objet

9. Capacité de survie:

- (a) Capacité à former des structures augmentant la survie ou la dormance:

(i) Endospores

(ii) Kystes

(iii) Sclérotés

(iv) Spores asexuées (champignons)

(v) Spores sexuées (champignons)

(vi) Œufs

(vii) Pupes

(viii) Larves

(ix) **Autres (précisez)** ...
Sans objet

(b) **Facteurs pertinents affectant la capacité de survie:**

La survie de l'organisme nécessite l'infection d'un hôte susceptible où il pourra se répliquer, puis être transmis horizontalement à de nouveaux hôtes. Seules quelques espèces d'oiseaux sont susceptibles à l'infection par ce virus. L'atténuation de sa virulence confère à ALVAC une durée de persistance plus courte chez son hôte canari. Les oiseaux infectés sont capables d'éliminer l'infection dans un délai de deux semaines. Par ailleurs, il n'est pas facilement transmis à d'autres individus susceptibles en contact avec les canaris infectés. La transmission des souches sauvages nécessite un contact proche entre canaris et la transmission d'ALVAC est plus difficile encore.

ALVAC est sensible aux désinfectants tels que l'eau de javel, la chlorhexidine, le chlorure de benzalkonium et le formol.

10. (a) **Voies de dissémination**

Les canarypoxvirus peuvent infecter les canaris ainsi que quelques espèces d'oiseaux qui leur sont apparentées. L'infection se produit par contact cutané. Du fait de l'atténuation de sa virulence cependant, la transmission aux individus en contact avec les oiseaux infectés n'est pas facile ou fréquente.

Cependant, aucune dissémination n'est possible dans le cadre de cet essai, dans la mesure où l'OGM sera inoculé par injection sous-cutanée au chat et qu'il est incapable de se répliquer ou de diffuser chez cette espèce.

(b) **Facteurs affectant la dissémination**

Sans objet

11. **Précédentes modifications génétiques de l'organisme récepteur ou parental dont la dissémination a déjà été notifiée dans le pays d'où émane la notification (indiquez les numéros des notifications)**

Aucune.

C. **INFORMATIONS CONCERNANT LA MODIFICATION GENETIQUE**

1. **Type de modification génétique**

- | | | |
|-------|--|-------------------------------------|
| (i) | Insertion de matériel génétique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| (ii) | Suppression de matériel génétique | <input type="checkbox"/> |
| (iii) | Substitution de base | <input type="checkbox"/> |
| (iv) | Fusion cellulaire | <input type="checkbox"/> |
| (v) | Autres (précisez) | ... |

2. **Résultat escompté de la modification génétique**

Insertion des cassettes contenant les gènes d'intérêt (env A et gag/pol) à exprimer et délétion des gènes choisis comme sites d'insertion (C3 et C5).

3. (a) Un vecteur a-t-il été utilisé pour induire la modification?
 Oui Non

Dans la négative, passez directement à la question 5.

- (b) Dans l'affirmative, ce vecteur est-il présent en totalité ou en partie dans l'organisme modifié?
 Oui Non

Dans la négative, passez directement à la question 5.

4. Si vous avez répondu par l'affirmative à la question 3 b), donnez les informations suivantes :

- (a) Type de vecteur
- | | |
|-------------------|-------------------------------------|
| Plasmide | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Bactériophage | <input type="checkbox"/> |
| virus | <input type="checkbox"/> |
| cosmide | <input type="checkbox"/> |
| Transposon | <input type="checkbox"/> |
| Autres (précisez) | |

- (b) Identité du vecteur
 PC3DOFGAGVQ (pour le gene gag)
 PC5FA (pour le gène env)

- (c) Gamme d'hôtes du vecteur
Escherichia coli, souche de laboratoire (K12)

- (d) Présence dans le vecteur de séquences donnant un phénotype repérable ou identifiable:
 Oui Non

Résistance aux antibiotiques
 Autres (précisez) ...

Indiquer quel est le gène de résistance aux antibiotiques inséré

Gène conférant une résistance à l'ampicilline (AmpR), contenu dans le vecteur d'origine. Le gène de résistance n'a pas été transféré à l'organisme récepteur (vCP97).

- (e) Fragments constituant le vecteur
 PC3DOFGAGVQ = pC3L + gène gag + 1272 pb (pol) = promoteur H6
 = pBluescript-SK + séquences flanquantes C3L + gène gag + 1272 pb (pol) + promoteur H6 + séquences flanquantes C3R

PC5FA = PRW831 + promoteur H6 + gène env A
 = pUC9 + séquences flanquantes C5L + promoteur H6 + gène env A + séquences
 flanquantes C5R

(f) Méthode utilisée pour introduire le vecteur dans l'organisme récepteur

- (i) transformation
 (ii) électroporation
 (iii) macro-injection
 (iv) micro-injection
 (v) infection
 (vi) autres (précisez) recombinaison homologue *in vitro*.

5. Si vous avez répondu par la négative aux questions C. 3 a) et b), quelle a été la méthode utilisée pour la modification ?

- (i) transformation
 (ii) micro-injection
 (iii) micro-encapsulation
 (iv) macro-injection
 (v) autres (précisez) Sans objet

6. Information sur l'insert

(a) Composition de l'insert

Chaque insert est composé d'une cassette d'expression (promoteur poxvirus – gène d'intérêt) encadrée par des séquences flanquantes d'origine canarypox virus.

(b) Origine de chaque partie constitutive de l'insert

- gènes exprimés : FeLV-A souche Glasgow 1
- promoteur H6 : virus de la vaccine
- séquences flanquantes : origine ALVAC

(c) Fonction recherchée de chaque partie constitutive de l'insert dans l'OGM:

- l'expression des immunogènes protecteurs : gène codant pour la glycoprotéine d'enveloppe env-A (structurale), gène codant pour la protéine core gag (structurale) et séquence codant pour la protéase 14kDa (non structurale, maturation de gag).
- promoteurs : expression spécifique du gène.

(d) Emplacement de l'insert dans l'organisme hôte

- sur un plasmide libre
- intégré dans le chromosome
- autres (précisez) Inséré dans le génome du canarypoxvirus récepteur (ALVAC).

- (e) L'insert contient-il des parties dont le produit ou la fonction n'est pas connu?
 Oui Non
 Dans l'affirmative, précisez

D. INFORMATIONS CONCERNANT LE OU LES ORGANISMES DONT PROVIENT L'INSERT (ORGANISMES DONNEURS)

Séquences insérées (env A, gag et 1272 pb (pol))

1. Indiquez s'il s'agit:

- D'un viroïde
 D'un virus à ARN
 D'un virus à ADN
 D'une bactérie
 D'un champignon
 D'un animal
 - d'un mammifère
 - d'un insecte
 - d'un poisson
 - d'un autre animal (Préciser l'embranchement et la classe)
 Autre, précisez

2. Nom complet

- | | |
|---|------------------|
| (i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux) | Virus |
| (ii) Nom de famille (pour les végétaux) | Retroviridae |
| (iii) Genre | groupe des |
| retrovirus de type C des mammifères | |
| (iv) Espèce | virus de la |
| leucémie féline | |
| (v) Sous-espèce | - |
| (vi) Souche | Glasgow 1 (sous- |
| groupe FeLV-A) | |
| (vii) Cultivar/lignée | - |
| (viii) pathovar | - |
| (ix) Nom usuel | - |

3. L'organisme (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon?

- Oui Non Non connu

Dans l'affirmative précisez:

(a) Pour quels organismes?:

- Les humains
 Les animaux (chats)
 Les végétaux
 Autres

(b) Les séquences insérées jouent-elles un quelconque rôle dans les propriétés pathogènes ou nuisibles à l'organisme?

Oui Non Non connu

Dans l'affirmative, donnez les informations pertinentes visées à l'annexe IIIA chapitre 2, paragraphe A, point 11 d):

- glycoprotéine Env non pathogène en tant que telle mais agit dans les phases d'attachement et de pénétration cellulaire
- protéine gag non pathogène
- protéase non pathogène

4. L'organisme donneur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et de l'environnement, telle que la Directive 90/679/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ?

Oui Non

Dans l'affirmative, précisez

5. Y a-t-il échange naturel de matériel génétique entre l'organisme donneur et l'organisme récepteur?

Oui Non Non connu

Promoteur H6:

1. Indiquez s'il s'agit:

- D'un viroïde
 D'un virus à ARN
 D'un virus à ADN
 D'une bactérie
 D'un champignon
 D'un animal
 - d'un mammifère
 - d'un insecte
 - d'un poisson

- d'un autre animal (Préciser l'embranchement et la classe)
Autre, précisez

2. Nom complet

(i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)	Virus
(ii) Nom de famille (pour les végétaux)	Poxviridae
(iii) Genre	Orthopoxvirus
(iv) Espèce	vaccine
(v) Sous-espèce	-
(vi) Souche	-
(vii) Cultivar/lignée	-
(viii) pathovar	-
(ix) Nom usuel	virus de la vaccine

3. L'organisme (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon?

Oui Non Non connu

Dans l'affirmative précisez:

(a) Pour quels organismes?:

Les humains
Les animaux
Les végétaux
Autres

(b) Les séquences insérées jouent-elles un quelconque rôle dans les propriétés pathogènes ou nuisibles à l'organisme?

Oui Non Non connu

Dans l'affirmative, donnez les informations pertinentes visées à l'annexe IIIA chapitre 2, paragraphe A, point 11 d):

4. L'organisme donneur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et de l'environnement, telle que la Directive 90/679/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ?

Oui Non

Dans l'affirmative, précisez Classe 2 (Directive 2000/54/CE)

5. Y a-t-il échange naturel de matériel génétique entre l'organisme donneur et l'organisme récepteur?

Oui Non Non connu

E. INFORMATIONS CONCERNANT L'ORGANISME GENETIQUEMENT MODIFIE

1. Quelles sont les caractéristiques génétiques ou phénotypiques de l'organisme récepteur ou parental qui ont été touchées par la modification génétique?

(a) L'OGM diffère-t-il de l'organisme récepteur du point de vue de la capacité de survie?

Oui Non Non connu
précisez

(b) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue du mode et/ou du taux de reproduction?

Oui Non Non connu
précisez ...

(c) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue de la dissémination?

Oui Non Non connu
précisez

(d) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue du pouvoir pathogène

Oui Non Non connu
précisez

2. Stabilité génétique de l'organisme génétiquement modifié

A partir de l'organisme construit, la stabilité génétique de vCP97 a été démontrée par vérification d'expression après 5 et 10 passages (amplification sur cellules). Aucune modification n'a été détectée.

3. L'OGM (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui Non Non connu

Dans l'affirmative:

(a) Pour quels organismes?

Les humains
Les animaux
Les végétaux

Autres ...

- (b) **Donnez les informations pertinentes visées à l'annexe IIIA chapitre II, paragraphe A, point 11 d), et paragraphe C), point 2) i) :**
 Sans objet

4. Description des méthodes de détection et d'identification

(a) **Techniques utilisées pour détecter l'OGM dans l'environnement :**

Le génome de l'OGM peut être détecté spécifiquement dans l'environnement à l'aide de méthodes de biologie moléculaire telles que la PCR et le séquençage ou l'analyse de fragments de restriction.

Le virus peut être ré-isolé et propagé sur cellules d'embryon de poulet.

Les cellules infectées sont détectées par immunofluorescence à l'aide d'anticorps contre l'organisme parental (ALVAC), ou spécifiques de l'OGM (vCP97).

(b) **Techniques utilisées pour identifier l'OGM :**

PCR, culture sur cellules CEP (cellules d'embryon de poulet) et détection par effets cytopathiques ou par immunofluorescence ECP et immunofluorescence sur CEP.

F. INFORMATIONS CONCERNANT LA DISSEMINATION

1. **But de la dissémination (et avantages importants à attendre sur le plan de l'environnement) :**

Evaluer l'innocuité de vCP97 administré selon une posologie différente de celle actuellement approuvée pour les vaccins contenant cet OGM chez l'espèce cible (chat).

2. **Le site de dissémination diffère-t-il de l'habitat naturel de l'organisme récepteur ou de l'organisme parental ou de l'écosystème dans lequel il est normalement utilisé, conservé ou observé ?**

Oui Non

Dans l'affirmative, précisez

L'OGM est injecté à des chats, qui ne sont pas des hôtes sensibles à une infection par l'organisme parental (restriction d'hôte).

3. **Informations concernant le lieu de la dissémination et la zone environnante :**

(a) **Situation géographique (région administrative et éventuellement coordonnées):**

Rhône (69), Ain (01), Isère (38), Jura (39), Haute-Savoie (74)

(b) **Etendue du site (m²):**

(i) **Site effectif de dissémination (m²):**

Chez des particuliers sous la responsabilité d'un vétérinaire (de l'ordre de 30 investigateurs).

400 chats seront inclus dans l'essai, dont 300 recevront le produit à tester.

(ii) Zone touchée par la dissémination (m²):

Non applicable (OGM injecté individuellement à chaque chat de l'essai)

(c) Proximité de biotopes ou de zones protégées internationalement reconnus (notamment les réservoirs d'eau potable) susceptibles d'être touchés:

Sans objet (l'OGM n'est pas diffusible)

(d) Flore et faune, y compris les cultures, le bétail et les espèces migratrices susceptibles d'interagir avec l'OGM:

Aucune.

4. Méthodes de dissémination et ampleur de l'opération :

(a) Quantités d'OGM à disséminer:

Une à deux doses (7.2 log₁₀ CCID₅₀/dose) seront administrées à chaque chat inclus dans l'essai.

(b) Durée de l'opération:

L'essai durera environ 6 mois.

La durée du traitement de chaque chat est au maximum de 3-4 semaines (au maximum, 2 injections séparées de 3-4 semaines).

(c) Méthodes et procédures permettant d'éviter et/ou de réduire au minimum la propagation des OGM au-delà du site de dissémination :

- l'OGM est retiré d'un flacon hermétiquement fermé et injecté au chat directement, par voie sous-cutanée par le vétérinaire praticien.

- le chat n'est pas une espèce sensible ; il ne permet donc pas la répliation et la diffusion de l'OGM.

- les déchets seront éliminés en suivant les procédures en vigueur pour le devenir des déchets d'activité de soin.

5. Brève description des conditions ambiantes moyennes (temps, température, etc.) :

Sans objet. Les conditions d'environnement n'affectent pas la dissémination dans la mesure où l'OGM ne sera pas disséminé dans l'environnement.

6. Information utiles concernant le cas échéant, de précédentes disséminations du même OGM en particulier du point de vue des incidences potentielles sur la santé humaine :

vCP97 a déjà fait l'objet de plusieurs autorisations de dissémination par le CGB, pour des essais cliniques chez le chat (opinions du CGB No.96.06.06 et No.97.09.06).

vCP97 fait déjà l'objet de plusieurs autorisations de mise sur le marché par la Commission Européenne (Purevax FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/00/019/005-007; Purevax RCP FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/04/048/001-002; et Purevax RCPCh FeLV, autorisation de mise sur le marché No. EU/2/04/047/001-002), pour

la vaccination préventive de la leucose féline. Des millions de chats ont d'ores et déjà été traités avec ce produit dans l'Union Européenne.

G. INTERACTIONS DE L'OGM AVEC L'ENVIRONNEMENT ET INCIDENCES POTENTIELLES SUR L'ENVIRONNEMENT EN CAS DE DIFFERENCES NOTABLES AVEC L'ORGANISME RECEPTEUR OU L'ORGANISME PARENTAL

1. Nom des organismes cibles (le cas échéant)

(i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)	Carnivores
(ii) Nom de la famille (pour les végétaux)	Felidae
(iii) Genre	Felis
(iv) Espèce	Felis catus
(v) Sous-espèce	-
(vi) Souche	-
(vii) Cultivar/lignée	-
(viii) pathovar	-
(ix) Nom usuel	chat

2. Mécanisme et résultats prévus de l'interaction entre les OGM disséminés et l'organisme cible (le cas échéant):

Expression des gènes insérés sans réplication de l'OGM, conduisant au développement d'une immunité protectrice spécifique.

3. Autres interactions potentiellement importantes avec d'autres organismes présents dans l'environnement :

Aucune, dans la mesure où l'OGM n'est pas disséminé dans l'environnement.

4. Une sélection postérieure à la dissémination (telle qu'une compétitivité accrue ou une plus grande aptitude à la prolifération) est-elle probable pour l'OGM ?

Oui Non Non connu
 précisez ...

5. Types d'écosystèmes dans lesquels l'OGM pourrait se propager à partir du site de dissémination et dans lesquels il pourrait s'installer:

Aucun dans le cadre des opérations réalisées.

6. Nom complet des organismes non-cibles susceptibles d'être accidentellement touchés par la dissémination de l'OGM (compte tenu de la nature de l'environnement récepteur) :

Sans objet, car l'OGM n'est pas nocif.

(j) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)	...
(ii) Nom de famille (pour les végétaux)	...
(iii) Genre	...

(iv)	Espèce	...	
(v)	Sous-espèce	...	
(vi)	Souche		...
(vii)	Cultivar/lignée	...	
(viii)	pathovar	...	
(ix)	Nom usuel	...	

7. Probabilité de transfert génétique *in vivo* :

(a) De l'OGM à d'autres organismes se trouvant dans l'écosystème touché par la dissémination :

Possibilité d'échange de matériel génétique entre poxvirus:

La recombinaison homologue entre ALVAC ou un organisme dérivé d'ALVAC (tel que l'OGM) et un autre poxvirus est théoriquement possible. L'OGM lui-même est le produit d'une recombinaison homologue *in vitro*. Néanmoins pour qu'une telle recombinaison se produise dans les conditions naturelles, une même cellule de l'hôte doit se trouver simultanément infectée par deux poxvirus présentant un degré suffisant d'homologie (l'un d'eux ALVAC ou dérivé). A l'instar de nombreuses espèces de mammifères, le chat est sensible à l'infection par le virus cowpox. Néanmoins une telle infection est rare et elle ne perdure pas. L'échange de matériel génétique avec un autre poxvirus est par conséquent hautement improbable dans le contexte de cette dissémination.

Avec virus apparenté à l'organisme donneur:

La recombinaison de canarypox (virus à ADN) avec un virus FeLV (virus à ARN) est hautement improbable du fait de la nature différente des acides nucléiques et du fait des lieux de réplication différents (au niveau du cytoplasme pour le poxvirus et dans le noyau pour le rétrovirus).

En conclusion l'échange de matériel génétique entre l'OGM et un autre organisme est hautement improbable.

(b) D'autres organismes à l'OGM :

Voir (a)

(c) Conséquences probables d'un transfert de gènes :

Sans objet (transfert de gènes hautement improbable – voir (a))

8. Indication des principaux résultats (le cas échéant) des études du comportement, des caractéristiques et de l'incidence écologique de l'OGM, menées sur des environnements naturels simulés (par exemple, microcosmes, etc.):

Etudes sur l'OGM:

L'absence de réplication de l'OGM dans les cellules de mammifères (d'origine féline et canine) a été établie *in vitro*.

In vivo, son innocuité a été démontrée chez le chat, le chien, la souris et le cobaye. L'absence de diffusion par le chat infecté est bien établie. Chez le canari, l'innocuité est équivalente à celle de la souche parentale CPpp, aux niveaux local et systémique.

En outre, des millions de doses de vCP97 ont d'ores et déjà été utilisées dans l'Union Européenne pour la vaccination de chats sans que soit rapporté de problème d'innocuité.

Etudes sur le vecteur ALVAC (organisme parental):

Des essais chez l'homme, le cheval, le chat, le chien, le porc, la souris, le cobaye, le lapin, le singe, ainsi que chez la souris immunodéprimée par cyclophosphamide ont démontré l'innocuité du virus. Par ailleurs, l'incapacité du vecteur à se répliquer chez les mammifères a été établie *in vitro* sur cellules de mammifères de diverses origines (équine, canine et féline) et suivie chez la souris par l'utilisation d'un organisme recombinant d'ALVAC exprimant le gène de la luciférase.

9. Interactions potentiellement importantes sur le plan de l'environnement avec les phénomènes biogéochimiques (en cas de différences par rapport à l'organisme récepteur ou l'organisme parental) :

Sans objet

H. INFORMATIONS CONCERNANT LA SURVEILLANCE

1. Méthodes de surveillance des OGM :

L'OGM peut être ré-isolé par culture sur cellules d'embryon de poulet (mise en évidence d'effet cytopathique et caractérisation par immunofluorescence indirecte).

2. Méthodes de surveillance des effets des OGM sur l'écosystème :

Les animaux auxquels l'OGM est administré font l'objet d'une identification individuelle et sont suivis par des vétérinaires. Les vétérinaires et les propriétaires des animaux sont informés de la nature de l'OGM. Par ailleurs, tout problème observé dont la cause suspectée serait l'OGM sera rapporté au système de pharmacovigilance mis en place pour les produits commerciaux (Purevax FeLV, Purevax RCP FeLV, et Purevax RCPCh FeLV).

3. Méthodes de détection des transferts du matériel génétique inséré, de l'OGM à d'autres organismes :

Sans objet car il n'y a pas de transfert de matériel génétique.

4. Etendue du site de surveillance (m²) :

Trente cliniques vétérinaires (dans l'Ain, le Rhône, l'Isère, le Jura et la Haute-Savoie)

5. Durée de la surveillance :

2 semaines après la dernière injection.

6. Fréquence de la surveillance :

Chaque animal reçoit une injection après un examen clinique. L'observation de réactions anormales immédiatement après l'injection est effectuée par le vétérinaire investigateur.

Le suivi post vaccinal est conduit par le propriétaire du chat et le vétérinaire investigateur. Le propriétaire, informé sur la nature de l'OGM peut signaler une anomalie au vétérinaire investigateur à tout moment. Des visites de suivi sont mises en place 15 jours après chaque

injection. L'examen de l'animal et le recueil d'information auprès du propriétaire sont conduits par le vétérinaire investigateur lors de ces visites.

I. INFORMATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DU SITE ET DES DECHETS APRES DISSEMINATION

1. Traitement du site après la dissémination :

Sans objet. L'OGM est injecté par voie sous-cutanée et il n'est pas disséminé par les animaux inoculés, ce qui assure un confinement physique de l'OGM au site d'injection.

2. Traitement des OGM après la dissémination :

Après utilisation, les résidus du produit et des conteneurs de l'OGM sont éliminés suivant les dispositions en vigueur concernant les spécimens et déchets d'activité de soin ; c'est-à-dire suivant des procédures identiques à celles mises en œuvre pour le produit autorisé par l'Union Européenne pour le traitement des chats.

3. (a) Type et volume des déchets produits :

Flacons en verre, seringues et aiguilles jetables.

Les quantités utilisées pour une application sont l'intégralité du contenu d'un flacon. Chaque chat dans l'étude recevra entre 1 et 2 injections. Vingt chats au maximum sont enrôlés sur chaque site (total de 400 chats dont 300 recevront le produit à tester).

(b) Traitement des déchets :

Les déchets sont traités conformément à la réglementation en vigueur pour les déchets d'activité de soin ; i.e. méthodes garantissant le confinement au cours du stockage et du transport, et destruction par incinération.

J. INFORMATIONS CONCERNANT LES PLANS D'INTERVENTION EN CAS D'URGENCE

1. Méthodes et procédures prévues pour enrayer la dispersion des OGM en cas de propagation inattendue :

Les canarypoxvirus ont un spectre d'hôtes très réduit, et seuls les canaris pourraient être affectés par une épidémie. La transmission entre canaris n'est possible que lors de contact étroit (même cage ou cages contiguës). Dans de telles circonstances, des mesures de quarantaine des individus malades et de désinfection doivent être mises en place.

Le canarypoxvirus ne diffuse pas chez les poulets et ne se réplique ni ne diffuse chez les mammifères.

2. Méthodes prévues pour éliminer le ou les OGM des régions touchées :

En cas de dissémination accidentelle (flacons brisés) et/ou de contamination accidentelle des surfaces, une désinfection est réalisée avec un désinfectant approprié (eau de javel). En cas de contamination de la peau de l'animal ou des personnes réalisant la contention pendant les soins, la zone contaminée sera traitée comme le site d'injection avec un désinfectant classique (solution alcoolique à 70°).

3. Méthodes envisagées pour l'élimination ou l'assainissement des végétaux, des animaux, des sols, etc., pouvant être exposés durant ou après la propagation :

Sans objet.

4. Plans de protection de la santé humaine et de l'environnement en cas d'apparition d'effets indésirables :

Aucun risque pour la santé humaine ni pour l'environnement n'a été identifié, qui résulterait de l'utilisation de l'OGM dans le vaccin déjà mis sur le marché.

En cas d'injection accidentelle, les dispositions à prendre sont classiques (la blessure doit être désinfectée et la personne exposée doit consulter un médecin) et bien connues des vétérinaires administrant le vaccin.

Toute suspicion de dommage pour la santé humaine ou l'environnement sera suivie par le biais du système de pharmacovigilance. Le système est déjà en place pour l'exploitation commerciale de l'OGM dans les conditions de son autorisation. Toute suspicion d'effet sérieux pour la santé humaine ou l'environnement fait l'objet d'un rapport à l'Agence Européenne du Médicament par son système de pharmacovigilance.